

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>A61K 31/70, 9/14, 9/16</b></p>	<p><b>A2</b></p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 98/19684</b></p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 14. Mai 1998 (14.05.98)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/EP97/06135</b></p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 5. November 1997 (05.11.97)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 196 45 712.2      6. November 1996 (06.11.96)      DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): FRE- SENIUS PHARMA AUSTRIA GMBH [AT/AT]; Hafner- strasse 36, A-8055 Graz (AT).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): WEISSBACH-BERGER, Christiane [DE/AT]; Eignerstrasse 2, A-4020 Linz (AT).</p> <p>(74) Anwälte: WEICKMANN H., usw.; Kopernikusstrasse 9, D-81679 München (DE).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: CA, CZ, HU, JP, KR, NO, SI, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p><b>Veröffentlicht</b> <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i></p>
<p>(54) Title: PREPARATION OF DRIED LACTULOSE MEDICAMENT FORMS</p> <p>(54) Bezeichnung: HERSTELLUNG VON TROCKENEN LACTULOSE-ARZNEIFORMEN</p> <p>(57) Abstract</p> <p>Disclosed is a method for producing a solid lactulose preparation from an aqueous lactulose solution in solid form as dispersing granulate, in which the aqueous lactulose solution is spray dried in a counter current, wherein said aqueous lactulose solution is poured into a fluidized bed container, air is fed in counter-current to the poured aqueous lactulose solution, which is then sprayed onto a fluidized bed consisting of a carrier substance previously introduced and/or particles formed during drying of the poured lactulose solution.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Es wird ein Verfahren zur Herstellung einer festen Lactulose-Zubereitung, aus einer wäßrigen Lactulose-Lösung in fester Form als streufähiges Granulat, bereitgestellt, worin man die wäßrige Lactulose-Lösung im Gegenstrom sprühtrocknet, wobei man die wäßrige Lactulose-Lösung in einen Wirbelschichtbehälter einsprüht, der eingesprühten wäßrigen Lactulose-Lösung Luft im Gegenstrom zuführt und die wäßrige Lactulose-Lösung auf eine Wirbelschicht aufsprüht, welche aus vorgelegter Trägersubstanz und/oder aus während des Trocknens der eingesprühten Lactulose-Lösung gebildeten Partikel besteht.</p>		

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshon	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

## Herstellung von trockenen Lactulose-Arzneiformen

### Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Lactulose-Zubereitung in fester Form als streufähiges Granulat.

Lactulose (4-O-b-D-galactopyranosyl-D-fructofuranose) fällt bei der Herstellung  
10 in Form einer Lösung an, welche etwa 50 % Lactulose sowie weitere Begleit-  
zucker, wie z.B. Lactose, Epilactose, Galactose, Tagatose oder/und Laevulose  
enthält. Lactulose-Lösungen werden erfolgreich als Abführmittel (Laxans) sowie  
bei hepatischer Enzephalopathie eingesetzt.

15 Ein wesentlicher Nachteil dieser Lactulose-Lösungen besteht jedoch in ihrer  
flüssigen Konsistenz und der damit bei der Verabreichung verbundenen Schwierig-  
keiten. Es wurden deshalb verschiedenste Versuche unternommen, Lactulose  
in fester Form zu erhalten.

20 So wurde versucht, Lactulose in kristalliner Form als Trihydrat zu erhalten.  
Solche Verfahren sind jedoch sehr aufwendig und es wird ein äußerst hygrosko-  
pisches und damit schwierig zu handhabendes Produkt erhalten. Da die Umkri-  
stallisation zumeist aus einem Alkohol, wie etwa Methanol erfolgt, können  
störende Lösungsmittelreste im Produkt nicht ausgeschlossen werden.

25

Weiterhin wurde versucht, Lactulose durch Sprühtrocknen im Gleichstromver-  
fahren in trockener Form zu erhalten. US-PS 3,110,600 beschreibt ein Verfahren  
zur Herstellung eines trockenen Lactulose-enthaltenden Produkts durch Sprüh-  
trocknen einer wäßrigen Lactulose-Lösung unter Zusatz von 2 bis 5 % verklei-  
30 stertem Mehl bei 135 °C bis 170 °C. Es wird dabei ein Lactulose-enthaltendes  
Produkt mit einer Partikelgröße von 2 bis 50 µm erhalten. Ein weiteres Verfahren  
wird in DE 26 30 157 C3 beschrieben. Bei diesem Verfahren muß der Lactulose-

- Lösung jedoch in erheblichen Mengen (45 bis 70 %) Lactose zugesetzt werden, damit ein trockenes Produkt erhalten werden kann. Bei Lactulose-Gehalten von mehr als 50 % wird dagegen ein klebriges, nicht streufähiges Produkt erzeugt. DE-AS 21 48 159 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung eines frei fließenden
- 5 Lactulose-Pulvers. Dabei wird einer wäßrigen Lactulose-Lösung mehr als 0,3 % Konnyakupulver zugesetzt und die resultierende Mischung getrocknet. Neben anderen Trocknungsverfahren wird auch die Sprühtrocknung im Gleichstromverfahren genannt. Nachteilig bei diesem Verfahren ist, daß ein pulverförmiges Produkt anfällt und somit die Gefahr eines Zusammenklebens der feinen Partikel
- 10 groß ist. Weiterhin kann bei diesem Verfahren, bei dem die Trägersubstanz der Lösung zugesetzt wird, das Verhältnis Lactulose zu Trägersubstanz nicht beliebig eingestellt werden und es ist nicht möglich, ein Trägersubstanz-freies Lactulose-Produkt zu erhalten.
- 15 Bei den bisherigen Versuchen Lactulose-Lösungen im Gleichstromverfahren sprühtzutrocknen, wurde die Substanz in einem Sprühturm bei sehr hoher Eingangstemperatur versprüht. Durch das verdunstende Wasser fällt die Temperatur rasch ab, so daß die thermische Belastung des Produkts relativ gering und kurz ist. Auf diese Weise konnte jedoch bisher kein trockenes Lactulose-Granulat aus
- 20 Lactulose-Lösungen erhalten werden, da Lactulose unter den Bedingungen der Sprühtrocknung im Gleichstromverfahren die Sprühtürme verklebt und nicht als trockenes festes Produkt gewonnen werden kann (vgl. DE-AS 1 189 839).
- Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, ein Verfahren bereitzustellen,
- 25 mit dem Lactulose in fester Form als streufähiges Granulat gewonnen werden kann. Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst durch ein Verfahren zur Herstellung einer festen Lactulose-Zubereitung, aus einer wäßrigen Lactulose-Lösung in fester Form als streufähiges Granulat, wobei man die wäßrige Lactulose-Lösung im Gegenstrom sprühtrocknet, wobei man die wäßrige Lactulose-
- 30 Lösung in einen Wirbelschichtbehälter einsprüht, der eingesprühten wäßrigen Lactulose-Lösung Luft im Gegenstrom zuführt und die wäßrige Lactulose-Lösung auf eine Wirbelschicht aufsprüht, welche aus vorgelegter Trägersubstanz

oder/und aus während des Trocknens der eingesprühten Lactulose-Lösung gebildeten Partikeln besteht. Im Gegensatz zu den im Stand der Technik bekannten Verfahren zur Sprühtrocknung von Lactulose, bei denen im Gleichstromverfahren gearbeitet wird, wird Lactulose erfindungsgemäß im Gegenstromverfahren  
5 im Wirbelbett getrocknet. Überraschenderweise konnten damit die beim Gleichstromverfahren auftretenden Nachteile vermieden werden, so daß Lactulose direkt aus der Lösung in fester Form erhalten werden konnte. Es war dabei nicht notwendig, daß Zusätze wie Gelbildner oder Trägersubstanzen der Lactulose-Lösung vor dem Versprühen zugefügt wurden, um ein trockenes, streufähiges  
10 Granulat zu erhalten. Das trockene Endprodukt kann folglich mit der gleichen prozentualen Zusammensetzung wie die Lactulose-Lösung erhalten werden.

Erfindungsgemäß wird eine wäßrige Lactulose-Lösung in einen Wirbelschichtbehälter eingesprüht. Geeignete Wirbelschichtbehälter sind beispielsweise die  
15 Materialbehälter von Wirbelschichtgranulatoren. Beim Einsprühen wird die wäßrige Lactulose-Lösung zu einem feinen Nebel zerstäubt, wodurch eine große Oberfläche erhalten wird. Das Zerstäuben kann geeigneterweise durch eine Zweistoffdüse (Flüssigkeit und Druckluft) erfolgen. Erfindungsgemäß ist es dabei nicht notwendig, der einzusprühenden wäßrigen Lactulose-Lösung Zusatzstoffe,  
20 wie etwa Gelbildner oder Trägersubstanzen zuzusetzen.

Beim erfindungsgemäßen Verfahren wird der eingesprühten wäßrigen Lactulose-Lösung Luft im Gegenstrom zugeführt. In dem Luftstrom kann Wasser an der Oberfläche der Flüssigkeitströpfchen verdunsten, wodurch die Lactulose-Lösung  
25 aufkonzentriert wird. Bei entsprechenden Trocknungsbedingungen können sich so aus der eingesprühten Lactulose-Lösung kleine trockene Partikel bilden. Es wird dabei in situ eine Wirbelschicht erzeugt. Das Anhaften weiterer Lactulose an die zunächst gebildeten kleinen Partikel führt zur Bildung eines Aufbaugranulats, welches die gleiche Zusammensetzung wie die eingesetzte wäßrige Lactulose-Lösung aufweist. Lactulose-Lösung besitzt ein hohes Adhäsionsvermögen und zeigt ein äußerst klebriges Verhalten. Aufgrund dieser Eigenschaft ist Lactulose-Lösung zur Verwendung als Granulierflüssigkeit gut geeignet.  
30

Erfindungsgemäß ist es auch möglich, eine teilchenförmige Trägersubstanz als Wirbelschicht vorzulegen. Die wäßrige Lactulose-Lösung wird dabei auf die Trägersubstanz aufgesprüht. Wird als Trägersubstanz ein Gelbildner verwendet, quellen die in der Wirbelschicht vorgelegten Partikel unter Aufnahme von Wasser auf, wenn sie mit Lactulose-Lösung besprüht werden. Im gequollenen Zustand kann das Korn weiterhin Wasser an die Prozeßluft abgegeben. Ein einmal gequollenes und getrocknetes Korn besitzt eine hochporöse Struktur mit vergrößerter Oberfläche, die eine wiederholte Aufnahme und Trocknung von Lactulose-Lösung begünstigen. Auf diese Weise wird ein Granulat mit hoher Porosität und hoher mittlerer Partikelgröße erhalten. Da bei der vorliegenden Erfindung die Trägersubstanz nicht der wäßrigen Lactulose-Lösung zugesetzt, sondern in einer Wirbelschicht vorgelegt wird, ist es möglich unterschiedliche Mengenanteile von Lactulose zu Trägersubstanz in nahezu beliebigem Verhältnis einzustellen. Weiterhin zeichnet sich das erfindungsgemäß erhaltene Produkt im Gegensatz zu den Produkten herkömmlicher Verfahren (wie etwa Sprühtrocknung im Gleichstromverfahren unter Zusatz von z.B. Konnyakupulver zur Lactulose-Lösung), bei denen die getrocknete Lactulose in puderartiger Konsistenz anfällt, durch größere Partikel und ausgezeichnete Fließfähigkeit aus.

Erfindungsgemäß bevorzugt wird als Trägersubstanz ein natürliches oder/und synthetisches Polymer oder eine Schleimdroge verwendet. Durch das erfindungsgemäße Verfahren ist es möglich, das in der Lactulose-Lösung enthaltende Wasser durch die Trägersubstanz, welche als Gelbildner fungiert, in ausreichendem Maß zu binden, um die geforderte feste Konsistenz zu erhalten und gleichzeitig den Massenanteil an Gelbildner so niedrig wie möglich zu halten. Ein geringer Gelbildneranteil ist wünschenswert, da dann entsprechend der Lactulose-Anteil höher ist. Beispiele für geeignete Trägersubstanzen sind Guarkernmehl, Flohsamen, Leinsamen, Gummi Arabicum, Traganth, Methylcellulose, Tamarindenkernmehl, Johannisbrotkernmehl, Pektin, Xanthan, Karaya, Hydroxyethylcellulose, Hydroxyethylstärke, Carboxymethylcellulose sowie andere Cellulose- oder Stärkederivate.

Bevorzugt kann als Trägersubstanz auch ein Mono-, Di- oder/und Oligosaccharid verwendet werden. Besonders bevorzugt werden solche Zucker verwendet, die als Nebenzucker in Lactulose-Lösungen vorkommen wie Lactose, Epilactose, Galactose, Tagatose oder/und Laevulose. Besonders bevorzugt wird als Träger-

5 substanz Lactulose-Trihydrat eingesetzt. Bei der Verwendung von Zuckern, die bereits als Nebenzucker in Lactulose-Lösungen vorhanden sind, finden sich im resultierenden Feststoff keine fremden Bestandteile. Bei der Verwendung von Lactulose-Trihydrat als Vorlage in der Wirbelschicht, wird zudem der prozentuale Anteil an Lactulose im Endprodukt im Vergleich zur Lösung erhöht, was einen

10 zusätzlichen wünschenswerten Effekt darstellt.

Das erfindungsgemäße Verfahren ermöglicht es das Gewichtsverhältnis von Lactulose zu Trägersubstanz beliebig einzustellen. Bevorzugt beträgt das Gewichtsverhältnis von Lactulose zu Trägersubstanz in der festen Lactulose-Zübe-

15 reitung 5:95 bis 95:5. An die eingesetzte wäßrige Lactulose-Lösung werden beim erfindungsgemäßen Verfahren keine besonderen Anforderungen gestellt. Unter Lactulose-Lösung ist eine wäßrige Lösung zu verstehen, deren Hauptbestandteil im Feststoffanteil Lactulose darstellt. Daneben kann sie kleinere Mengen anderer Zucker, bevorzugt Lactose, Epilactose, Galactose, Tagatose und

20 Laevulose enthalten. Bevorzugt enthält die Lösung weniger als 10 Gew.-% Lactose, weniger als 10 Gew.-% Epilactose, weniger als 4 Gew.-% Tagatose und weniger als 1 Gew.-% Laevulose, jeweils bezogen auf das Gewicht von Lactulose. Erfindungsgemäß bevorzugt enthält die Lactulose-Lösung keine weiteren Bestandteile außer Lactulose, Wasser und den oben genannten Neben-

25 zuckern. Bevorzugt verwendet man eine wäßrige Lactulose-Lösung mit einem Lactulose-Gehalt von 5 bis 80 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Lösung. Die Lactulose-Lösung kann verdünnt oder unverdünnt, erwärmt oder nicht erwärmt eingesetzt werden. Hier ist lediglich zu beachten, daß hochviskose Flüssigkeiten beim Einsprühen durch die Düse weniger fein zerstäubt werden.

30 Durch Verdünnen bzw. Erwärmen kann die Viskosität verringert werden, um eine feinere Zerstäubung zu erzielen. Erfindungsgemäß bevorzugt wird Lactulose-Lösung Ph.Eur. (Lactulose-Lösung die der Spezifikation des Europäischen Arz-

neibuches entspricht; Lactulose Solution, European Pharmacopoeia) eingesetzt. Lactulose-Lösung Ph.Eur. ist eine klare, hochviskose wäßrige Lösung von Lactulose, die geringe Mengen anderer Zucker, wie Lactulose, Epilactose, Galactose, Tagatose und Laevulose enthalten kann und mehr als 62,0 % m/V Lactulose  
5 enthält. Es ist weiterhin erfindungsgemäß bevorzugt, daß der wäßrigen Lactulose-Lösung keine Trägersubstanzen oder Gelbildner zugesetzt werden, so daß die wäßrige Lactulose-Lösung ausschließlich aus Lactulose, Wasser und weiterer Zuckern besteht.

- 10 Die der eingesprühten wäßrigen Lactulose-Lösung im Gegenstrom zugeführte Luft weist vorzugsweise eine Temperatur von 40 °C bis 120 °C, besonders bevorzugt von 50 bis 110 °C auf. Durch das Verfahren im Gegenstrom wird das Wasser prozeßbedingt nahezu vollständig entfernt, während gleichzeitig die thermische Belastung des Produkts gering gehalten werden kann. So beträgt die  
15 Temperatur in der Wirbelschicht bevorzugt 30 °C bis 90 °C und besonders bevorzugt 35 °C bis 70 °C.

Durch geeignete Wahl der Verfahrensbedingungen kann die Teilchengröße des erzeugten Granulats eingestellt werden. Je länger wäßrige Lactulose-Lösung auf  
20 die Wirbelschicht aufgesprüht wird, desto grobkörnigeres Granulat wird erhalten. Bevorzugt wird ein Granulat mit einer mittleren Teilchengröße von  $\geq 100 \mu\text{m}$ , besonders bevorzugt von  $\geq 200 \mu\text{m}$  hergestellt. Ein Lactulose-Granulat weist gegenüber pulverförmiger Lactulose den Vorteil auf, daß sie nicht so leicht verklebt und somit besser streufähig ist.

25

Erfindungsgemäß bevorzugt stellt man ein Granulat mit einem Wassergehalt  $\leq 10$  Gew.-%, besonders bevorzugt  $\leq 3$  Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Granulats, her.

- 30 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhältliche Lactulose-Zubereitung. Eine solche Lactulose-Zubereitung zeichnet sich dadurch aus, daß sie als trockenes, streufähiges



Granulat mit einem beliebig einstellbaren Verhältnis von Trägersubstanz zu Lactulose vorliegt. Bevorzugt werden einer solchen Lactulose-Zubereitung weiterhin Faserstoffe zugesetzt.

- 5 Die erfindungsgemäßen Lactulose-Zubereitungen können als Arzneimittel verwendet werden. Sie sind dabei für alle bekannten Indikationen von Lactulose geeignet. Beispielhafte Anwendungsgebiete sind als Abführmittel, als Einsatz in der Behandlung von hepatischer Enzephalopathie, als Lipidsenker (Cholesterinsenker), als Appetithemmer oder/und zur Unterstützung von Abmagerungskuren.
- 10 Durch Verwendung von Kombinationspräparaten, bestehend aus Lactulose und Faserstoffen, kann der therapeutische Effekt bei einigen Anwendungen zusätzlich gesteigert werden.

Die vorliegende Erfindung wird durch die folgenden Beispiele weiter erläutert.

15

#### **Beispiel 1**

##### **Lactulose-Guar-Granulat**

- Als Wirbelschicht wurden 1500,06 g Guarkernmehl vorgelegt. Guarkernmehl ist ein neutrales Polysaccharid aus den Monomeren D-Mannose und D-Galactose. Es
- 20 besitzt einen Wassergehalt von 10 bis 12 % und geringe Mengen an Protein. Guarkernmehl zeichnet sich durch ein ausgeprägtes Quellungsvermögen in wäßrigen Lösungen aus. Auf die Wirbelschicht wurden 500,23 g unkonservierte Lactulose-Lösung Ph.Eur., die mit 500,29 g gereinigtem Wasser verdünnt wurde, aufgesprüht. Die eingesetzte Lactulose-enthaltende Granulierlösung hatte somit
- 25 eine Konzentration von 34,27 % Lactulose. Der berechnete Lactulose-Massenanteil im Produkt betrug ca. 16 %. Das Produkt stellt ein Granulat aus Chips-ähnlichen Flocken und feinem Pulver dar. Es ist trocken, spröde und besitzt gute Rieselfähigkeit. Um eine einheitliche Korngröße zu erhalten, wird das Granulat über ein 1,6 mm Sieb im ERWEKA-Feuchtgranulierer zwangsgesiebt.

30

**Beispiel 2****Lactulose-Guar-Granulat**

1000 g des in Beispiel 1 beschriebenen Guarkernmehls wurden als Wirbelschicht vorgelegt. Darauf wurde eine Lösung, bestehend aus 1475,10 g unkonserverter Lactulose-Lösung Ph.Eur., 1475 g gereinigtem Wasser und 1500 µl Pflaumenaroma aufgesprüht. Die Konzentration an Lactulose in der Granulierlösung betrug 34,82 %. Durch Sprühtrocknung im Gegenstrom wurden 1923 g eines Granulats mit einem berechneten Lactulose-Massenanteil von ca. 41 % erhalten. Das Granulat fühlt sich trocken an und besitzt ein gutes Fließverhalten. Das Schüttvolumen beträgt 0,46 g/ml und der Trockenverlust 3,39 %. Das Granulat wies die folgende Korngrößenverteilung auf:

> 0,8 mm	31,2 %
0,8 - 0,2 mm	67,8 %
15 < 0,2 mm	0,1 %

**Beispiel 3****Lactulose-Guar-Granulat**

550,05 g des in Beispiel 1 beschriebenen Guarkernmehls wurden als Wirbelschicht vorgelegt. Darauf wurde eine Lösung, bestehend aus 548,27 g unkonserverter Lactulose-Lösung Ph.Eur., 548,27 g gereinigtem Wasser und 2000 µl Pflaumenaroma aufgesprüht. Die Lactulose-Konzentration der Granulierlösung betrug 34,52 %. Daraus ergab sich ein berechneter Lactulose-Massenanteil von ca. 41 %. Die Ausbeute betrug 849,06 g und es wurde ein Granulat mit einem Schüttvolumen von 0,51 g/ml und einem Trockenverlust von 2,9 % erhalten.

**Beispiel 4****Lactulose-Guar-Granulat**

555 g des in Beispiel 1 beschriebenen Guarkernmehls wurden als Wirbelschicht vorgelegt. Darauf wurde eine Lösung, bestehend aus 2191,50 g unkonserverter Lactulose-Lösung Ph.Eur., 2338,50 g gereinigtem Wasser und 1500 µl Pflaumenaroma aufgesprüht. Die Lactulose-Konzentration der Granulierlösung betrug

32,8 %. Daraus ergab sich ein berechneter Lactulose-Massenanteil von ca. 57 %. Es wurden 1939,50 g eines Granulats mit einem Schüttvolumen von 0,70 g/ml und einem Trockenverlust von 0,4 % erhalten. Das Granulat fühlt sich trocken an und besitzt ein gutes Fließverhalten.

5

### Beispiel 5

#### Lactulose-Guar-Granulat

250 g des in Beispiel 1 beschriebenen Guarkernmehls wurden als Wirbelschicht vorgelegt. Darauf wurden 3500 g unkonservierte Lactulose-Lösung Ph.Eur. aufgesprüht. Die Lactulose-Konzentration der Granulierlösung betrug 66,95 %. Es wurden 1940 g (entspricht 1891,5 g Trockenmasse) eines Lactulose-Granulats erhalten. Dies ergibt einen berechneten Feststoffgehalt aus Lactulose-Lösung Ph.Eur. von 1641,5 g, was 86,78 % entspricht. Die Beurteilung des Granulats ergab folgende Daten

15

20

25

30

Prüfpunkte	Lactulose-Granulat, hergestellt aus Lactulose-Lösung Ph.Eur. auf Guarmehl
Aussehen	Schwach gelbstichiges Granulat
Trockenverlust	2,49 %
Wassergehalt nach K.F.	1,60 %
Lactulose % g/g	64,87
Nebenzucker % g/g	17,29
Siebanalyse	
< 180 $\mu\text{m}$	0,0 %
> 180 $\mu\text{m}$ < 200 $\mu\text{m}$	2,5 %
> 200 $\mu\text{m}$ < 315 $\mu\text{m}$	41,3 %
> 315 $\mu\text{m}$	56,2 %

**Beispiel 6****Lactulose-Guar-Granulat**

Auf 200 g Guarkernmehl wurden ca. 3700 g unkonservierte Lactulose-Lösung Ph.Eur. aufgesprüht. Die Lactulose-Konzentration der Granulierlösung betrug 66,87 %. Die Ausbeute betrug 2760 g, was einer Trockenmasse von 2692,95 g entspricht. Der berechnete Feststoffgehalt aus Lactulose-Lösung Ph.Eur. beträgt 2492,9 g, was 92,6 % entspricht. Die Beurteilung des Granulats lieferte die folgenden Werte

10	<b>Prüfpunkte</b>	<b>Lactulose-Lösung Ph.Eur. auf Guarmehl</b>
	Aussehen	Schwach gelbstichiges Granulat
	Trockenverlust	2,13 %
	Wassergehalt nach K.F.	2,43 %
	Lactulose % g/g	68,40
15	Nebenzucker % g/g	17,98
	<b>Siebanalyse</b>	
	< 100 $\mu\text{m}$	1,1 %
	> 100 $\mu\text{m}$ < 315 $\mu\text{m}$	1,5 %
	> 315 $\mu\text{m}$ < 400 $\mu\text{m}$	0,8 %
20	> 400 $\mu\text{m}$ < 500 $\mu\text{m}$	2,3 %
	> 500 $\mu\text{m}$ < 710 $\mu\text{m}$	21,7 %
	> 710 $\mu\text{m}$ < 850 $\mu\text{m}$	35,9 %
	> 850 $\mu\text{m}$	36,7 %

**25 Beispiel 7****Lactulose-Tamarindenkernmehl-Granulat**

200 g Tamarindenkernmehl wurden als Wirbelschicht vorgelegt. Darauf wurden ca. 400 g unkonservierte Lactulose-Lösung Ph.Eur. aufgesprüht. Die Ausbeute betrug ca. 390 g, was einer Trockenmasse von 373,89 g entspricht. Der berechnete Feststoffgehalt aus Lactulose-Lösung Ph.Eur. betrug 173,89 g, was 44,59 % entspricht. Das erhaltene Granulat stellte ein stark gelblich gefärbtes, einheitlich feines Granulat mit guten Fließeigenschaften dar.

**Beispiel 8****Lactulose-Hydroxyethylcellulose-Granulat**

200 g Hydroxyethylcellulose wurden als Wirbelschicht vorgelegt. Hydroxyethylcellulose ist ein halbsynthetischer Celluloseester. Es wurden 500 g unkonser-

5 te Lactulose-Lösung Ph.Eur. mit einer Lactulose-Konzentration von 67,01 % aufgesprüht. Es wurde eine Ausbeute von ca. 540 g erhalten, was einer Trockenmasse von 524,88 g entspricht. Dies ergibt einen berechneten Feststoffgehalt aus Lactulose-Lösung Ph.Eur. von 324,88 g, was 60,16 % entspricht. Es wurde ein weißes, sehr einheitliches Granulat mittlerer Körnung mit guter Rie-

10 selfähigkeit erhalten.

**Beispiel 9****Lactulose-Gummi Arabicum-Granulat**

200 g Gummi Arabicum wurden als Wirbelschicht vorgelegt. Gummi Arabicum

15 ist ein neutrales bis schwach saures Polysaccharid aus D-Galactose, L-Arabinose, L-Ramnose und D-Glucuronsäure im molaren Verhältnis von etwa 3:3:1:1 mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von etwa 350.000. Auf die Wirbelschicht wurden ca. 2000 g unkonservierte Lactulose-Lösung Ph.Eur. mit einer Lactulose-Konzentration von 66,97 % aufgesprüht. Es wurde ein Granulat in

20 einer Ausbeute von ca. 1484 g, was einer Trockenmasse von 1441,41 g entspricht, erhalten. Der berechnete Feststoffgehalt aus Lactulose-Lösung Ph.Eur. betrug 1241,41 g, was 86,12 % entspricht. Das erhaltene Granulat war gelb gefärbt, einheitlich mittelfein und zeigte sehr gute Fließeigenschaften.

**25 Beispiel 10****Lactulose-Hydroxypropylmethylcellulose-Granulat**

Auf 200 g Hydroxypropylmethylcellulose wurden ca. 2300 g unkonservierte Lactulose-Lösung Ph.Eur. mit einer Lactulose-Konzentration von 66,97 % auf-

30 sprüht. Die Ausbeute betrug 1736 g, was einer Trockenmasse von 1710,13 g entspricht. Der berechnete Feststoffgehalt aus Lactulose-Lösung Ph.Eur. betrug

1517,13 g, was 88,30 % entspricht. Es wurde ein weißes Granulat feiner Körnung mit guter Rieselfähigkeit erhalten.

### Beispiel 11

- 5 Herstellung von Aufbaugranulaten aus Lactulose-Lösung Ph.Eur. auf Vorlagen von Sacchariden.

Zur Herstellung der Aufbaugranulaten wurde auf ein Aufbau-Granulier-Trocknungsverfahren verwendet. Hierbei wurde eine trockene Vorlage eines Mono-,  
10 Di- oder Oligosaccharids im Gegenstromverfahren mit einer Lösung der zu trocknenden Substanzen der Wirbelschicht besprüht. Das in der Lösung enthaltene Wasser wird verdunstet und es bildet sich ein Granulat. Bei der Verwendung von Lactulose-Trihydrat oder eines der üblicherweise in Lactulose-Lösung Ph.Eur. vorhandenen Nebenzucker als Vorlage kann das gebildete Granulat über eine För-  
15 dereinrichtung den Prozeß kontinuierlich oder diskontinuierlich entzogen werden. Wird am Ende der Trocknung eine Chargenmischung durchgeführt, so fällt der geringe Anteil an Vorlage in Abhängigkeit von der Chargengröße prozentual praktisch nicht mehr ins Gewicht. Weiterhin ist es möglich, einen Teil des gebildeten Granulats als Vorlage für weitere Chargen zu verwenden.

20

300 g Lactulose-Trihydrat wurden als Wirbelschicht vorgelegt und mit ca. 8000 g unverdünnter, unkonservierter Lactulose-Lösung Ph.Eur. besprüht. Das gebildete Granulat wurde diskontinuierlich ausgetragen und die Ausbeute betrug  
ca. 4200 g.

25

Die Beurteilung des Granulats ergab folgende Werte:

	<b>Prüfpunkte</b>	<b>Granulat aus Lactulose-Lösung Ph.Eur. auf Lactulose-Trihydrat</b>
	Aussehen	Schwach gelbstichiges Pulver
	Trockenverlust	2,93 %
	Wassergehalt nach K.F.	1,48 %
5	Lactulose % g/g	71,98
	Nebenzucker % g/g	17,32
10	Siebanalyse	
	< 200 $\mu\text{m}$	0,0 %
	> 200 $\mu\text{m}$ < 315 $\mu\text{m}$	32,6 %
	> 315 $\mu\text{m}$	67,4 %

**Beispiel 12**

Herstellung von Granulaten aus Lactulose-Lösung Ph.Eur. ohne weitere Zusätze. Lactulose-Lösung Ph.Eur. wurde im Gegenstromverfahren in der Wirbelschicht  
15 ohne Vorlage und ohne Zusätze sprühgetrocknet. Dazu wurden etwa 1000 g  
unkonservierte unverdünnte Lactulose-Lösung Ph.Eur. eingesprüht. Die Ausbeute  
an festem Granulat betrug ca. 500 g. Das Granulat wies einen Wassergehalt  
nach K.F. von 2,83 %, einen Lactulosegehalt von 74,71 % g/g sowie einen  
Gehalt an Nebenzuckern von 18,17 % g/g auf.

20

Um zu untersuchen, ob die Sprühtrocknung eine Veränderung des Produkts  
hinsichtlich der chemischen Zusammensetzung verglichen mit der Ausgangs-  
lösung hervorruft, wurde das erhaltene Granulat mit Wasser auf annähernd  
dieselbe Konzentration verdünnt wie die Ausgangslösung.

25

Prüfpunkte	Lactulose-Lösung Ph.Eur	Mit Wasser versetztes Granulat
Eigenschaften	Klare, hellgelbe, viskose Flüssigkeit	Klare, hellgelbe, viskose Flüssigkeit
Aussehen der Lösung	< BY 5, klar	< BY 5, klar
Dichte D20/20	1,3280	1,3282
5 pH-Wert der Lösung	4,98	5,01
Lactose bez. auf Lactulosefläche	7,51	7,17
Galactose bez. auf Lactulosefläche	10,76	10,41
10 Epilactose bez. auf Lactulosefläche	3,62	3,84
Fructose bez. auf Lactulosefläche	0,09	0,05
Tagatose bez. auf Lactulosefläche	0,50	0,38
Brechungsindex	1,4569	1,4579
Farbzahl E1cm/420 nm	0,152	0,126
15 Vergleich HPLC-Chromatogramme Pulver-Lösung zu Ausgangslösung	Keine zusätzlichen Peaks vorhanden	

/users/wr/NA/14693PDE/17.10.1996



**Patentansprüche**

1. Verfahren zur Herstellung einer festen Lactulose-Zubereitung, aus einer  
5 wäßrigen Lactulose-Lösung in fester Form als streufähiges Granulat,  
dadurch gekennzeichnet,  
daß man die wäßrige Lactulose-Lösung im Gegenstrom sprühtrocknet,  
wobei man die wäßrige Lactulose-Lösung in einen Wirbelschichtbehälter  
einsprüht, der eingesprühten wäßrigen Lactulose-Lösung Luft im Gegen-  
10 strom zuführt und die wäßrige Lactulose-Lösung auf eine Wirbelschicht  
aufsprüht, welche aus vorgelegter Trägersubstanz und/oder aus während  
des Trocknens der eingesprühten Lactulose-Lösung gebildeten Partikel  
besteht.
- 15 2. Verfahren nach Anspruch 1,  
dadurch gekennzeichnet,  
daß als Trägersubstanz ein natürliches oder/und synthetisches Polymer  
verwendet wird.
- 20 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2,  
dadurch gekennzeichnet,  
daß als Trägersubstanz eine Schleimdroge verwendet wird.
4. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2,  
25 dadurch gekennzeichnet,  
daß als Trägersubstanz ein Mono-, Di- oder/und Oligosaccharid verwendet  
wird.
5. Verfahren nach Anspruch 1 oder 4,  
30 dadurch gekennzeichnet,  
daß als Trägersubstanz Lactose, Epilactose, Galactose, Tagatose und/oder  
Laevulose verwendet wird.

- 16 -

6. Verfahren nach Anspruch 1, 4 oder 5,  
dadurch gekennzeichnet,  
daß als Trägersubstanz Lactulose-Trihydrat verwendet wird.
- 5 7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6,  
dadurch gekennzeichnet,  
daß das Gewichtsverhältnis von Lactulose zu Trägersubstanz in der festen  
Lactulose-Zubereitung 5 : 95 bis 95 : 5 beträgt.
- 10 8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet,  
daß man eine wäßrige Lactulose-Lösung mit einem Lactulose-Gehalt von  
5 bis 80 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Lösung verwen-  
det.
- 15 9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet,  
daß die wäßrige Lactulose-Lösung aus Lactulose, Wasser und weiteren  
Zuckern besteht.
- 20 10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet,  
daß die Temperatur der im Gegenstrom zugeführten Luft 40°C bis 120°C  
beträgt.
- 25 11. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet,  
daß die Temperatur in der Wirbelschicht 30°C bis 90°C beträgt.
- 30 12. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet,

- 17 -

daß man ein Granulat mit einer mittleren Teilchengröße von  $\geq 100 \mu\text{m}$  herstellt.

13. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,  
5        d a d u r c h        g e k e n n z e i c h n e t ,  
daß man ein Granulat mit einem Wassergehalt  $\leq 10$  Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Granulats herstellt.
14. Verfahren nach Anspruch 13,  
10        d a d u r c h        g e k e n n z e i c h n e t ,  
daß man ein Granulat mit einem Wassergehalt  $\leq 3$  Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Granulats herstellt.
15. Lactulose-Zubereitung, erhältlich nach einem Verfahren nach Anspruch 1  
15        bis 14.
16. Lactulose-Zubereitung nach Anspruch 15,  
d a d u r c h        g e k e n n z e i c h n e t ,  
daß ihr Faserstoffe zugesetzt sind.  
20
17. Verwendung einer Lactulose-Zubereitung nach Anspruch 15 oder 16 als Arzneimittel.
18. Verwendung nach Anspruch 17 als Abführmittel, zur Behandlung von  
25        hepatischer Enzephalopathie, als Lipidsenker, als Appetithemmer oder/und zur Unterstützung von Abmagerungskuren.
19. Lactulosezubereitung nach Anspruch 14 oder 15 in Tablettenform.

30

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

PCT

ORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation</b> <sup>6</sup> : <b>A61K 31/70, 9/14, 9/16</b>	<b>A3</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:</b> <b>WO 98/19684</b> <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 14. Mai 1998 (14.05.98)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP97/06135 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 5. November 1997 (05.11.97) <b>(30) Prioritätsdaten:</b> 196 45 712.2      6. November 1996 (06.11.96)      DE <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> FRE- SENIUS PHARMA AUSTRIA GMBH [AT/AT]; Hafner- strasse 36, A-8055 Graz (AT). <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> WEISSBACH-BERGER, Christiane [DE/AT]; Eigenerstrasse 2, A-4020 Linz (AT). <b>(74) Anwälte:</b> WEICKMANN H., usw.; Kopernikusstrasse 9, D-81679 München (DE).	<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> CA, CZ, HU, JP, KR, NO, SI, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen</i> <i>Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen</i> <i>eintreffen.</i> <b>(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenbe-</b> <b>richts:</b> 30. Juli 1998 (30.07.98)	
<b>(54) Title:</b> PREPARATION OF DRIED LACTULOSE MEDICAMENT FORMS <b>(54) Bezeichnung:</b> HERSTELLUNG VON TROCKENEN LACTULOSE-ARZNEIFORMEN <b>(57) Abstract</b> <p>Disclosed is a method for producing a solid lactulose preparation from an aqueous lactulose solution in solid form as dispersing granulate, in which the aqueous lactulose solution is spray dried in a counter current, wherein said aqueous lactulose solution is poured into a fluidized bed container, air is fed in counter-current to the poured aqueous lactulose solution, which is then sprayed onto a fluidized bed consisting of a carrier substance previously introduced and/or particles formed during drying of the poured lactulose solution.</p> <b>(57) Zusammenfassung</b> <p>Es wird ein Verfahren zur Herstellung einer festen Lactulose-Zubereitung, aus einer wässrigen Lactulose-Lösung in fester Form als streufähiges Granulat, bereitgestellt, worin man die wässrige Lactulose-Lösung im Gegenstrom sprühtrocknet, wobei man die wässrige Lactulose-Lösung in einen Wirbelschichtbehälter einsprüht, der eingesprühten wässrigen Lactulose-Lösung Luft im Gegenstrom zuführt und die wässrige Lactulose-Lösung auf eine Wirbelschicht aufsprüht, welche aus vorgelegter Trägersubstanz und/oder aus während des Trocknens der eingesprühten Lactulose-Lösung gebildeten Partikel besteht.</p>		

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter Application No

PCT/EP 97/06135

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K31/70 A61K9/14 A61K9/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 88, no. 20, 15 May 1978 Columbus, Ohio, US; abstract no. 141708, XP002065330 see abstract & JP 52 151 787 A (MORINAGA MILK INDUSTRY) 16 December 1977 ---	1-19
Y	DE 21 48 159 B (MORINAGA MILK INDUSTRY) 17 August 1972 cited in the application see claims see column 5, line 55 - line 67 --- -/-	1-19

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 May 1998

Date of mailing of the international search report

08/06/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scarponi, U

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

onal Application No

PCT/EP 97/06135

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 3 110 600 A (A. BOK) 12 November 1963 cited in the application see claims see examples ---	1-19
Y	FR 2 139 791 A (MORINAGA MILK INDUSTRY) 12 January 1973 see claims see examples ---	1-19
Y	FR 2 315 855 A (MORINAGA MILK INDUSTRY) 28 January 1977 cited in the application see claims 1,5 see examples see page 18, line 38 - page 19, line 10 ---	1-19
Y	DE 11 89 839 B (N.V.TERVALON,NL) 25 March 1965 cited in the application see claims -----	1-19



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 97/06135

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 2148159	B	17-08-1972	NONE	
US 3110600	A	12-11-1963	NONE	
FR 2139791	A	12-01-1973	AT 314736 B	15-03-1974
			AU 453005 B	19-09-1974
			AU 3500871 A	03-05-1973
			BE 774452 A	14-02-1972
			DE 2153106 A	14-12-1972
			DK 144312 B	15-02-1982
			FI 53594 B	28-02-1978
			GB 1328078 A	30-08-1973
			NL 7200442 A,B	04-12-1972
			SE 371086 B	11-11-1974
			US 3816394 A	11-06-1974
FR 2315855	A	28-01-1977	JP 980685 C	18-12-1979
			JP 52006660 A	19-01-1977
			JP 54015829 B	18-06-1979
			JP 980686 C	18-12-1979
			JP 52006661 A	19-01-1977
			JP 54015830 B	18-06-1979
			AU 499724 B	03-05-1979
			AU 1559176 A	12-01-1978
			BE 843777 A	03-11-1976
			CA 1054436 A	15-05-1979
			DE 2630157 A	03-02-1977
			DK 301876 A,B,	05-01-1977
			FI 761948 A,B,	05-01-1977
			GB 1499717 A	01-02-1978
			NL 7607414 A,B,	06-01-1977
			SE 7607633 A	04-02-1977
			US 4057655 A	08-11-1977
			SE 425205 B	13-09-1982
DE 1189839	B		NONE	

## INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

ationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/06135

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 A61K31/70 A61K9/14 A61K9/16

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 88, no. 20, 15.Mai 1978 Columbus, Ohio, US; abstract no. 141708, XP002065330 siehe Zusammenfassung & JP 52 151 787 A (MORINAGA MILK INDUSTRY) 16.Dezember 1977	1-19
Y	DE 21 48 159 B (MORINAGA MILK INDUSTRY) 17.August 1972 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche siehe Spalte 5, Zeile 55 - Zeile 67 --- -/--	1-19

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

## \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen in der Recherchebericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung miteinander oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&amp;" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

19.Mai 1998

Absenddatum des internationalen Rechercheberichts

08/06/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Scarponi, U

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 3 110 600 A (A. BOK) 12.November 1963 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche siehe Beispiele ---	1-19
Y	FR 2 139 791 A (MORINAGA MILK INDUSTRY) 12.Januar 1973 siehe Ansprüche siehe Beispiele ---	1-19
Y	FR 2 315 855 A (MORINAGA MILK INDUSTRY) 28.Januar 1977 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche 1,5 siehe Beispiele siehe Seite 18, Zeile 38 - Seite 19, Zeile 10 ---	1-19
Y	DE 11 89 839 B (N.V.TERVALON,NL) 25.März 1965 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche -----	1-19

# INTERNATIONALE RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/06135

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 2148159	B	17-08-1972	KEINE		
US 3110600	A	12-11-1963	KEINE		
FR 2139791	A	12-01-1973	AT	314736 B	15-03-1974
			AU	453005 B	19-09-1974
			AU	3500871 A	03-05-1973
			BE	774452 A	14-02-1972
			DE	2153106 A	14-12-1972
			DK	144312 B	15-02-1982
			FI	53594 B	28-02-1978
			GB	1328078 A	30-08-1973
			NL	7200442 A,B	04-12-1972
			SE	371086 B	11-11-1974
			US	3816394 A	11-06-1974
FR 2315855	A	28-01-1977	JP	980685 C	18-12-1979
			JP	52006660 A	19-01-1977
			JP	54015829 B	18-06-1979
			JP	980686 C	18-12-1979
			JP	52006661 A	19-01-1977
			JP	54015830 B	18-06-1979
			AU	499724 B	03-05-1979
			AU	1559176 A	12-01-1978
			BE	843777 A	03-11-1976
			CA	1054436 A	15-05-1979
			DE	2630157 A	03-02-1977
			DK	301876 A,B,	05-01-1977
			FI	761948 A,B,	05-01-1977
			GB	1499717 A	01-02-1978
			NL	7607414 A,B,	06-01-1977
			SE	7607633 A	04-02-1977
			US	4057655 A	08-11-1977
			SE	425205 B	13-09-1982
DE 1189839	B		KEINE		